

Myasthenia Gravis – en retrospektiv journalstudie ved Ullevål universitetssykehus i 2005

**av
Hilde T. Andås og Tahira R. Ahmad
Kull V - 02**

**August 2006
Studentoppgave i medisin
Universitetet i Oslo**

**Veileder Chantal ME Tallaksen
Nevrologisk avdeling, UUS**

FORORD

Denne studien har vært utført på Ullevål universitetssykehus, Nevrologisk avdeling, fra høsten 2005 til høsten 2006.

Vi vil takke vår veileder Chantal ME Tallaksen for god veiledning, for å være tilgjengelig og alltid komme med verdifulle råd. Det rettes også stor takk til statistiker Cathrine Brunborg ved Ullevål universitets sykehus. Hennes hjelp har vært uunnværlig med tanke på våre statistiske beregninger.

Oslo, januar 2007

Hilde T. Andås og Tahira R. Ahmad

INNHold

1. Bakgrunn	4
1.1 Myasthenia gravis	4
1.2 Epidemiologi	4
1.3 Etiologi	4
1.3.1 Antistoffer og lymfocytter	4
1.3.2 Tymus sin rolle	5
1.4 Klinikk	5
1.4.1 Symptomer	6
1.4.2 Funn	6
1.5 Klassifikasjon	6
1.6 Diagnostikk	6
1.7 Behandling	7
1.8 Prognose	8
1.9 Andre autoimmune sykdommer	8
2. Mål og hypoteser	9
3. Materiale og metode	9
4. Resultater	11
4.1 Kjønnssfordeling og diagnose alder	11
4.2 Diagnosedelay	13
4.3 Alvorlighetsgrad / Modifisert Osseman skala ved symptomdebut	14
4.3.1 Alvorlighetsgrad / Modifisert Osseman skala ved studietidspunkt	16
4.4 Antistoffer	18
4.5 Tymektomi	19
4.6 Histologi	21
4.7 Andre autoimmune sykdommer	22
4.8 Medikamentell behandling	22
5. Diskusjon	23
6. Konklusjon	26
Referanser	27

1. BAKGRUNN

1.1 Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) er en autoimmun nevromuskulær sykdom. Forstyrrelsen ligger i skjelettmuskulaturens nevromuskulære transmisjon. Antistoffer dannet av kroppens eget immunsystem blokkerer, forandrer eller ødelegger acetylcholin reseptorene. Den hyppigste formen av MG er forbundet med tilstedeværelse av antistoffer mot acetylcholin reseptorene i den nevromuskulære overgangssonen (AChR as). Dette er den klassiske myasthenia gravis og representerer ca. 85-90 % av alle MG. Hos en del av de resterende "seronegative" har man imidlertid påvist en annen type antistoffer. Dette er antistoffer mot en muskel spesifikk kinase (anti-MuSK antistoffer) som er funksjonelt bundet til acetylcholinreseptor. Fremdeles er det en gruppe MG pasienter som mangler både AChR- og MuSK antistoffer.

MG forekommer hyppigst i en begrenset okulær form, men kan være generalisert og affisere all skjelettmuskulatur, inkludert respirasjonmuskulatur. De første symptomene er vanligvis svekket øyemuskulatur, svelgvansker eller taleforstyrrelser. Symptomene varierer i type og alvorlighetsgrad. Karakteristisk for MG er at muskelsvakheten fluktuerer.

1.2 Epidemiologi

MG er en sykdom som hyppigst rammer kvinner. Prevalens i Norge angis til 10/100000. Prevalensen av MG på verdensbasis 8-15/100000 og den årlige insidens ligger på 4/mill innbyggere (Gilhus og Aarli, 2003).

1.3 Etiologi

Den eksakte mekanismen bak initieringen av den autoimmune prosessen er ikke kjent. Imidlertid kjenner man godt til elementene som opprettholder den autoimmune forstyrrelsen. Dette inkluderer rollene til antistoffene, lymfocytene og thymus.

1.3.1 Antistoffer og lymfocytter

Spesifikke antistoffer er rettet mot Acetylcholin reseptorer (AChR) på den postsynaptiske membranen i den nevromuskulære overgangssonen. Den primære sensibiliseringen av T-hjelpe lymfocytter for AChR eller AChR lignende antigen foregår mest sannsynlig i tymus. De aktiverte T-lymfocytene induserer spesifikke B-lymfocytter til å produsere anti-AChR antistoffer som binder til reseptorer i post-synaptisk membran og konkurrerer med acetylcholin frigitt fra nerveterminalen. Dette

leder til en svekkelse av den nevromuskulære impulsoverføringen i motoriske endeplater.

Immunglobulin G (IgG) AchR antistoffer finnes hos 85-90 % av pasientene med generalisert MG, og hos 50-70 % av de med ren okulær MG (Spring og Spies, 2001). En forklaring for de seronegative kan være tilstedeværelsen av andre antistoffer med andre målreseptorer i overgangssonen. Andre årsaker kan være tilstedeværelsen av antistoffer

- med lavere bindingsaffinitet
- av type IgM
- som kun gjenkjenner tidlig AchR forstadier

MG i ren okulær form kan selv ved veldig lave titre eller manglende verdier av AchR antistoffer, gi symptomer. Dette tror man kan forklares av tilstedeværelsen av et høyt antall AchR forstadier som finnes i ekstraokulære muskler.

1.3.2 Tymus sin rolle

Tymus er hovedsete for utviklingen av de modne T-lymfocytterne og har kanskje en rolle i initieringen eller vedlikeholdelsen av MG sin autoimmune mekanisme. Dette virker sannsynlig ettersom tymus inneholder alle elementene som er nødvendige for patogenesen ved MG: myoide celler som uttrykker AchR antigen, antigenpresenterende celler og immunkompetente T-celler.

Videre kan man konkludere at tymus er viktig i patogenesen på grunn av den entydige positive effekten av tymepektomi på sykdomsforløpet, selv om den eksakte rollen er usikker. Effekten av tymepektomi hos pasienter med MUSK as er foreløpig usikker.

Tymus hyperplasi finnes hos 70 % av pasientene og hyppigst hos kvinner under 40 år. Tymom sees hos 10-15 %, hvorav to tredjedeler er benigne og pasientene er oftest over 40 år (Gilhus og Aarli, 2003). Alle med tymom og myastenia har påvist antistoffer.

1.4 Klinikk

MG karakteriseres av svakhet og tretthet av skjelettmuskulatur. Tilstanden kan forekomme i en begrenset okulær form hvor kun de ekstraokulære musklene er involvert. Alternativt kan MG opptre i en generalisert form hvor all skjelettmuskulaturen er affisert, og i alvorligste tilfelle også inkludere respirasjonen. Muskler som affiseres hyppig er følgende grupper; øye- og øyelokk, nakke, ansikt, bulbære, proksimale arm-muskler og respirasjonsmuskler. Relativt sjelden forekommer affeksjon av under-ekstremitetene.

1.4.1 Symptomer

Typiske symptomer inkluderer diplopi, ptose, dysfagi og proksimal muskelaffeksjon. Alvorlighetsgraden varierer mye. 40-50 % av pasientene debuterer med ptose og diplopi og hos 90 % av alle MG pasienter er disse musklene affisert. Hos opptil 20 % av pasientene er sykdommen begrenset til øynene (okulær myasteni). Ca. 80 % har generalisert sykdom. Sykdommen kan også begynne med økt trettbarhet i svelg- og talemuskulatur noe som gir seg til uttrykk ved nasal stemme, utydelig tale og at pasienten setter maten lett i vrangstrupen. Nakkemuskulaturen er ofte svak slik at det blir tungt å holde hodet, noe som igjen kan gi sekundær spenningshodepine. Milde symptomer kan vare i flere måneder, eller sjeldnere i flere år, før pasienten søker lege. Dette er en av årsakene til at diagnosen kan forsinkes. Alternativt kan sykdommen presentere seg etter plutselig oppstått myasten krise med respirasjonssvikt. Infeksjon og enkelte medikamenter fremskynder ofte sykdommen. Akutt fulminant MG med respirasjons kriser sees oftere hos eldre pasienter med eller uten tymom og er livstruende.

1.4.2 Funn

Trettbarhet er det vanligste funnet, men kan mangle. Det kan være nedsatt kraft i de affiserte musklene, men tonus og utseende er ellers normal. Reflekser og sensorikk er også upåvirket (Fuller og Manford, 2006). Muskelenzymer i serum er ikke forhøyet og muskelbiopsi er normal (Gilhus og Aarli, 2003).

1.5 Klassifikasjon

Alvorlighetsgrad til MG klassifiseres ved hjelp av Ossermanns (modifiserte) fem klasser. I klasse 1 er det kun okulære muskler som er affisert, mens det i gruppe 2, 3 og 4 henholdsvis inndeles i mild, moderat og alvorlig affeksjon av andre muskelgrupper. Klasse 5 defineres som den mest alvorlige gruppen, og inkluderer intubasjon.

Klasse I: Enhver okulær muskelsvakhet,
All annen muskulatur er normal

Klasse II: Mild affeksjon av annen muskulatur enn okulær
Okulær muskulatur kan være affisert i varierende alvorlighetsgrad

Klasse III: Moderat affeksjon av annen muskulatur enn okulær
Okulær muskulatur kan være affisert i varierende alvorlighetsgrad

Klasse IV: Alvorlig affeksjon av annen muskulatur enn okulær
Okulær muskulatur kan være affisert i varierende alvorlighetsgrad

Klasse V: Defineres ved intubasjon, med eller uten mekanisk ventilasjon.

1.6 Diagnostikk

Diagnostikk av MG er ofte forsinket på grunn av dens fluktuerende symptomer.

➤ Klinikk

Døgnvariasjon og økt tretthet i muskelgrupper er et godt diagnostisk tegn på MG (Gilhus og Aarli, 2006). Dette kan påvises ved kliniske undersøkelser som ptoseprøve, arm elevasjon, knebøy og trappegang.

➤ Tensilon test

Dette er en test som brukes diagnostisk ved å reversere tegn på MG.

Muskeltretthet forårsaket av en forstyrrelse i den neuromuskulære transmisjonen bedrer seg karakteristisk etter en intravenøs administrasjon av edrofonium klorid. Edrofonium er en kortidsvirkende cholinesterasehemmer som øker mengden tilgjengelig acetylcholin og opphever blokkaden i den nevromuskulære synapsen i 2-3 minutter. Den er positiv i 95 % av tilfellene med generalisert MG og i 86-95% med okulær MG.

➤ Serum antistoffer i MG

85-90% av pasientene har anti AchR antistoffer i serum. Positive antistoffer kombinert med klinikk gir en klar diagnose. En del pasienter som er negative for AchR antistoffer kan ha tilstedeværelse av en annen type antistoffer, MuSK antistoffer. Titernivå korrelerer ikke med sykdommens alvorlighetsgrad.

➤ Elektromyografi (EMG)

Repetitiv nervestimulering EMG viser økt dekrement hos alle pasienter med alvorlig generalisert MG, hos flertallet av de med mild generalisert MG og hos 32-46% av pasientene med okulær MG.

Singelfiber EMG vil hos 94 % av pasientene med mild generalisert sykdom og 80 % med okulær type vise økt jitter, det vil si at nervemuskeltransmisjonen viser større tidsvariasjon enn det som er normalt (Treves, 2001).

➤ CT og histopatologi

Basert på tymus forandringer man finner på CT bilder og histopatologi vurderes pasientene til tymektomi.

1.7 Behandling

Behandlingen av MG avhenger av om tilstanden er symptomatisk, kronisk eller akutt. Den symptomatiske behandlingen består av cholinesterasehemmere (Mestinon) og er basisbehandling ved MG. Nedbrytningen av acetylcholin forsinkes og dermed øker tilgjengeligheten av acetylcholin i den nevromuskulære synapsen slik at den antistoffinduserte blokkaden overkommes.

Ved den kroniske form for MG foretas vanligvis tymektomi, immunmodulering og det gis adjuvant behandling i form av Mestinon.

Hos unge pasienter er tymektomi effektiv behandling av MG både med og uten tymom. Dette bør overveies hos alle pasienter med mer enn okulære symptomer og som ikke har fullgod effekt av annen behandling. Tymektomi utføres sjelden hos pasienter over 60-70 år uten tymom. Effekten ved positive MUSK antistoffer er usikker. Mål for immunterapi er å øke egentoleranse for AchR og minske mengde anti AchR antistoffer. Immunsuppresjon er nødvendig i de fleste tilfeller av generalisert MG, men hos yngre pasienter forsøkes tymektomi først. Medikamentene som har best dokumentert effekt er kortikosteroider og azathioprin.

Ved akutt myasten krise gis først en krisebehandling og deretter en symptomatisk behandling. Behandlingen ved en akutt myasten krise er plasmaforese eller intavenøs immunglobulin. Plasmaforese gis som en kortvarig intervensjon. Virkningsmekanismen til immunglobulin-infusjon er ikke sikker, men det er sannsynligvis en nedregulering av AchR-antistoff produksjon.

1.8 Prognose

Prognostiske faktorer av betydning er debutalder, klinisk stadium, progresjon og tymom. De fleste pasientene lever et normalt liv med beskjedne symptomer etter at de får behandling. Myastene kriser og akutte forverrelser kan oppstå. Dødeligheten ved myastene kriser er 5 %. Pasienter med tymom kan ha alvorlig forløp da svulsten kan vokse infiltrativt.

1.9 Andre autoimmune sykdommer

Autoimmune sykdommer tar for seg en stor gruppe alvorlige kroniske sykdommer. Disse affiserer ulike deler av kroppen, blant annet nervesystemet, endokrine sykdommer, bindevev og hud. Felles for de autoimmune sykdommene er at kroppens iboende immunsystem angriper eget vev, i stedet for å beskytte det.

Kvinner rammes hyppigst av autoimmune sykdommer. Opptil 75 % av de autoimmune sykdommene forekommer hos kvinner, og særlig i fertil alder. Årsaken til dette er ikke kjent. Ofte er det en tendens til familiær opphopning. Man tror også at hormoner kan spille en rolle. Dette kan sees for eksempel med endringer før og etter menopausen, eller ved graviditet. Noen gravide med myastenia gravis kan gå inn i en myasten krise, mens det hos andre forekommer remisjon av sykdommen.

I 9-14 % av tilfellene er MG assosiert med andre autoimmune sykdommer og da spesielt hos kvinner med sykdomsdebut i 30-40 årene og tymushyperplasi. De vanligste er reumatoid artritt, Hashimotos tyreoiditt og SLE.

2. MÅL OG HYPOTESER

Hovedmålet med oppgaven vår var å kartlegge prevalensen av Myastenia gravis ved Ullevål universitetssykehus august 2005. Dette har tidligere ikke blitt gjort. Videre ønsket vi å sortere materialet i relevante undergrupper;

- > alder ved sykdomsdebut
- > alvorlighetsgrad ved sykdomsdebut
- > antistoffer
- > behandling

MG er en sykdom som ofte affiserer unge kvinner i fertil alder. I de senere år er det imidlertid rapportert et økende antall tilfeller hos eldre pasienter, og i denne gruppen er det ingen sikker kjønnsforskjell. Det ser ut som de fleste av disse har AchR antistoffer. Disse observasjonene har ikke vært sikkert bekreftet i Norge. Ut fra disse observasjonene utarbeidet vi følgende tre hypoteser:

1. MG affiserer hyppigst kvinner i fertil alder.
2. Den eldre pasientgruppen har en mer alvorlig sykdom.
3. Eldre har bedre effekt av behandling.

Etterhvert som vi arbeidet med oppgaven var det noen elementer vi ønsket å se nærmere på. Det inkluderer følgende;

- > forholdet mellom antistoffer og tymektomi
- > tilstedeværelse av MuSK antistoffer hos seronegative
- > forholdet mellom autoimmunitet og kvinner

3. MATERIALE OG METODE

Vi har utført en journalstudie. Diagnosen Myastenia gravis stilles ved nevrologisk avdeling på sykehus. Dette medfører at alle pasientene en eller annen gang må ha vært innom et sykehus. Ved søk på MG tilhørende UUS siste 15 år, etter ICD-10 og ICD-9 kriteriene, fikk vi en liste med 150 pasienter. Da vi så gjennom journalene, var det ikkeholdepunkter for MG hos 43 av pasientene. Vi ekskluderte journaler merket MORS, noe som gjaldt 17 journaler. 10 av journalene var ikke tilgjengelige, hvorav 9 var MORS og ville uansett blitt ekskludert. Tilslutt endte vi opp med 80 journaler. Dette er utgangspunktet for vår studie.

Pasientmaterialet delte vi inn i to hovedgrupper etter diagnosetidspunkt, før og etter 50 år. Dette fordi vi har ønsket å se på forskjellen mellom yngre og eldre pasienter, samtidig som en av våre hypoteser går ut på at fertile kvinner rammes hyppigst av MG. Videre opparbeidet vi elementer vi ønsket å se på, og følgende data ble notert for hver pasient:

- Kjønn
- Etnisk bakgrunn
- Alder ved sykdomsdebut
- Alder ved diagnosetidspunkt
- Alder ved studietidspunkt (august 2005)

- Modifisert Ossermann klassifisering ved sykdomsdebut og studietidspunkt
 - Det er viktig å nevne at klassifiseringen ut fra Ossermann er vår egen vurdering av symptomene beskrevet i journalene.
 - Da vi så på klassifiseringen ved studietidspunktet, var den siste tilgjengelige informasjonen det vi noterte som "i dag".
- Antistoff titer ved sykdomsdiagnose og senere i forløpet
- Behandling: Tymektomi? Mestison? Prednison? Andre immunsuppressiva?
- Hvis tymektomi: tymus histologi: tymom? / hyperplasi? / normal?
- Andre assosierte autoimmune sykdommer og eventuelt hvilke
- Andre MG tilfeller i nær familie

Dataene noterte vi i Microsoft Excel og de ble anonymisert.

Deretter overførte vi alle dataene til SPSS for å utføre enkle utregninger. Basert på enkle statistiske tester, deriblant Chi-Square Test og T- tester, har vi regnet ut eventuelle signifikante forskjeller. P-verdier $< 0,05$ er beregnet å være signifikante.

Opplysningene som ikke var tilgjengelige via journalene, registrerte vi som "missing system", og er ikke tatt med i utregningene. Dette kan selvfølgelig ha innvirkning på resultatene våre da vi mangler en god del informasjon. Det er samtidig sannsynlig at den utilgjengelige dataen ville normalfordelt seg, og derfor ikke påvirker resultatene våre.

4. RESULTATER

4.1 Kjønnssfordeling og diagnose alder

Vi har i vår studie inkludert 80 personer, og det er dobbelt så mange kvinner som menn (Tabell 1).

Vi delte pasientene i to grupper etter når de fikk diagnosen. Gruppe 1 er pasienter som fikk diagnosen før de fylte 50 år, og gruppe 2 er pasienter som fikk diagnosen etter fylte 50 år. Gruppene var nesten like (Tabell 2).

I gruppe 1 er det hovedsakelig kvinner mens det i gruppe to er en jevnere kjønnssfordeling (Fig 1).

Gjennomsnittsalderen for menn ved diagnosetidspunkt var høyere (57 år) enn for kvinner (42 år) (Tabell 3).

Gjennomsnittlig diagnose delay i vårt materiale var på 1,8 år, med en spredning fra 0 – 30 år. Det var imidlertid 61,7 % som fikk diagnosen innen ett år etter symptomdebut (Tabell 4a og 4b).

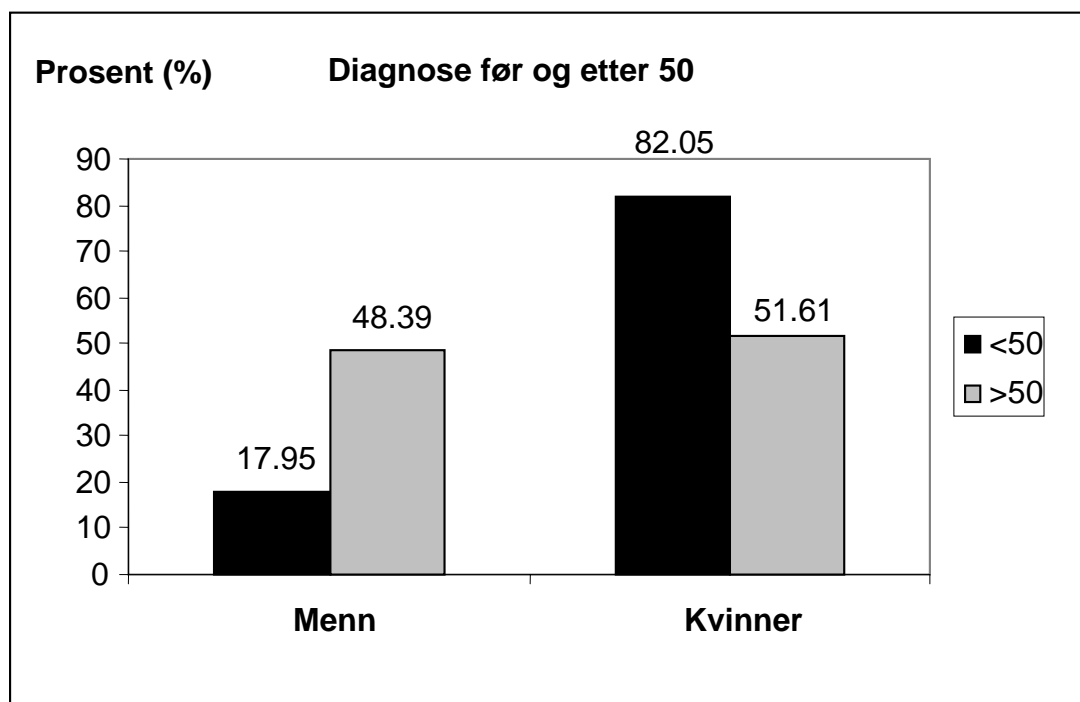
Tabell 1 Kjønnssfordeling

	N (Antall)	% (Prosent)
Menn	26	32,5
Kvinner	54	67,5
Total	80	100.0

Tabell 2 Fordeling etter diagnose alder

	N (Antall)	% (Prosent)
<u>Alder</u>		
Før 50	39	55.7
Etter 50	31	44.3
Total	70	100.0
Missing system	10	
Total	80	

Figur 1 Kjønnsfordeling i forhold til diagnosealder.



Tabell 3 Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt

Diagnosealder	N (Antall)	Mean
Menn	22	56,9
Kvinner	47	42,1

4.2 Diagnosedelay

Tabell 4a og 4b. Diagnose delay

Tabell 4a

	N (antall)	Minimum år	Maximum år	Mean
Diagnosedelay	60	0	30	1.8
Total antall	80			

Tabell 4b

År med delay	N (Antall)	% (Prosent)
0	37	61,7
1	9	15
2	5	8,3
3	2	3,3
5	2	3,3
6	2	3,3
9	1	1,7
20	1	1,7
30	1	1,7
Total	60	100
Missing system	20	
Total	80	

4.3 Alvorlighetsgrad / Modifisert Osseman skala ved symptomdebut

Menn som fikk diagnosen før 50 års alderen hadde en mildere sykdomstilstand. Når det gjelder kvinner er det vanskeligere å se noe klar forskjell i alvorlighetsgraden mellom gruppe 1 og gruppe 2. (Figur 2a og 2b).

Antall pasienter søylene representerer er angitt i parentes. Det er totalt 39 pasienter med diagnosen før 50 års alderen, hvorav 37 kvinner og 7 menn.

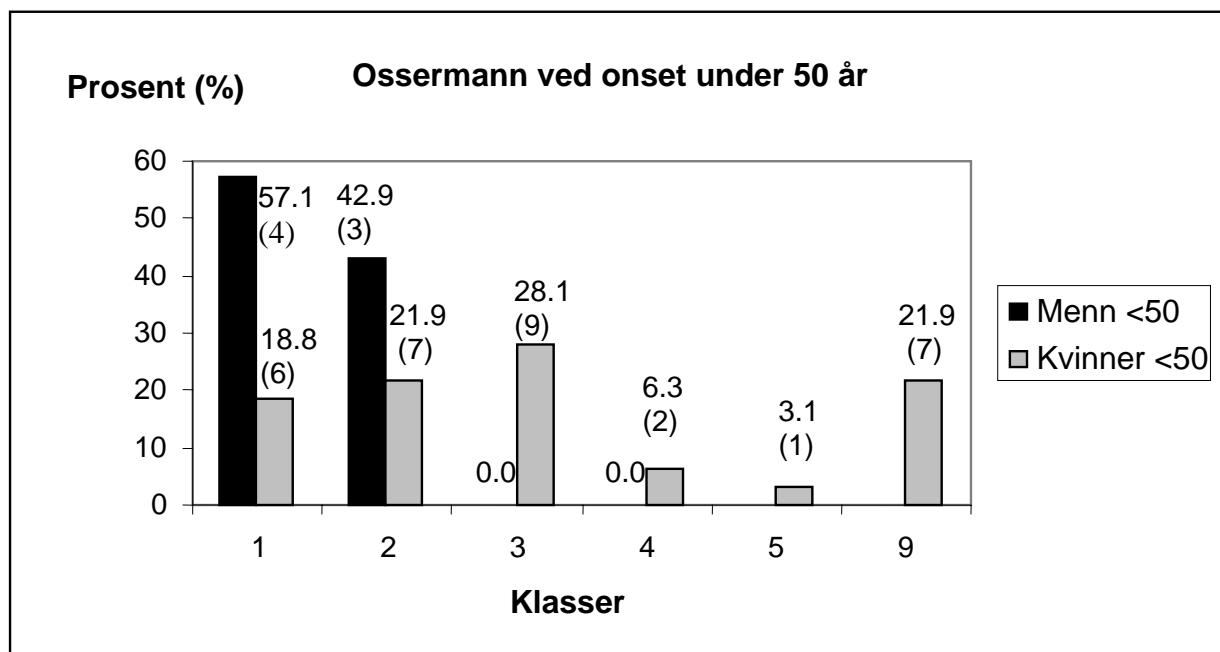
Av de med diagnose etter 50 år er det 31 pasienter, hvorav 16 er kvinner og 15 menn.

Figur 2a: Alvorlighetsgrad i gruppe 1 ved symptomdebut

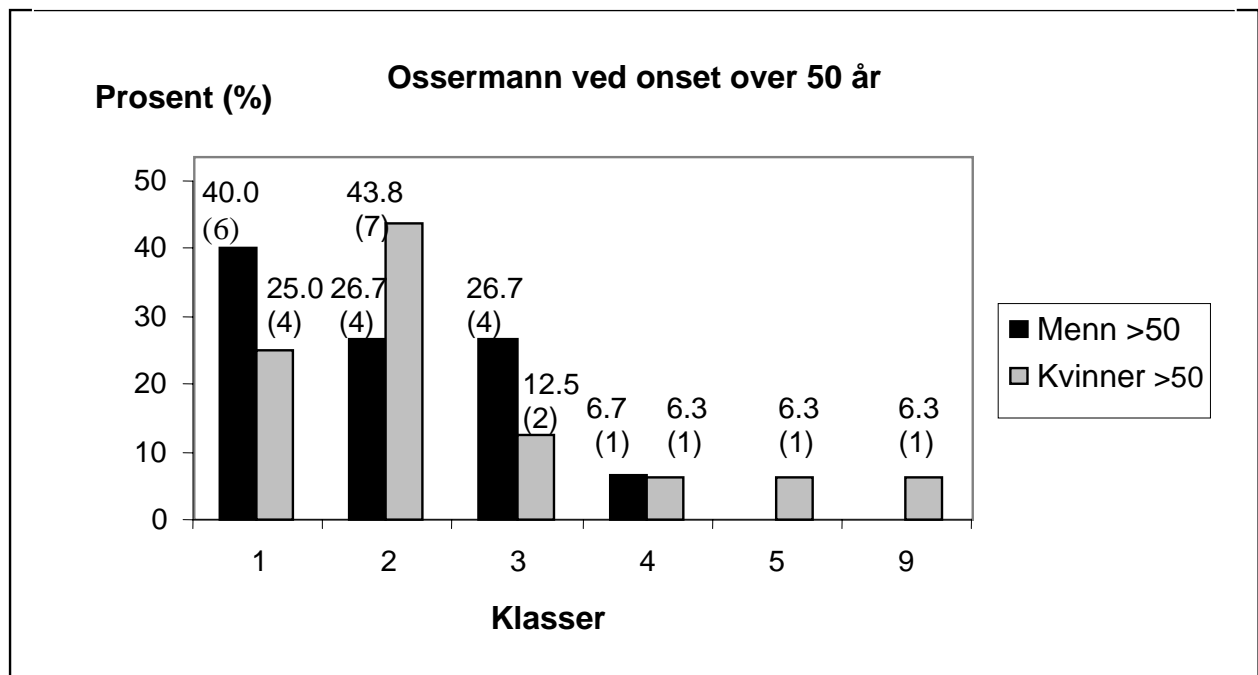
Figur 2b: Alvorlighetsgrad i gruppe 2 ved symptomdebut

Klasse 9 representerer andel pasienter vi ikke har informasjon om.

Figur 2a



Figur 2b



4.3.1 Alvorlighetsgrad / Modifisert Osseman klassifisering ved studietidspunkt

Flertallet av mennene er i klasse 1, og det er en overvekt av kvinner i klasse 2. Ingen menn i gruppe 1 (< 50 år) er blitt symptomfrie. Når det gjelder kvinner i samme gruppe, ble omtrent 1/5 symptomfrie. (Figur 3a).

En god del av pasientene med sen debut (gruppe 2) ble symptomfri etter behandling. (Figur 3b).

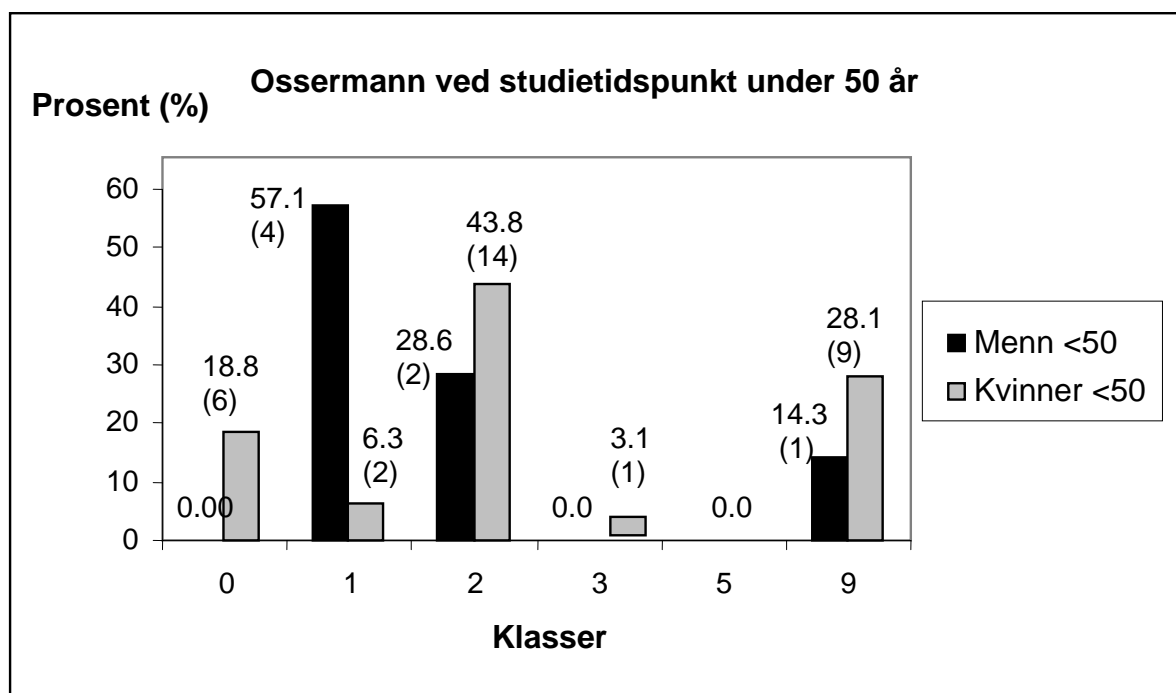
Figur 3a: Alvorlighetsgrad ved studietidspunktet (August 2005) i gruppe 1

Figur 3b: Alvorlighetsgrad ved studietidspunktet (August 2005) i gruppe 2

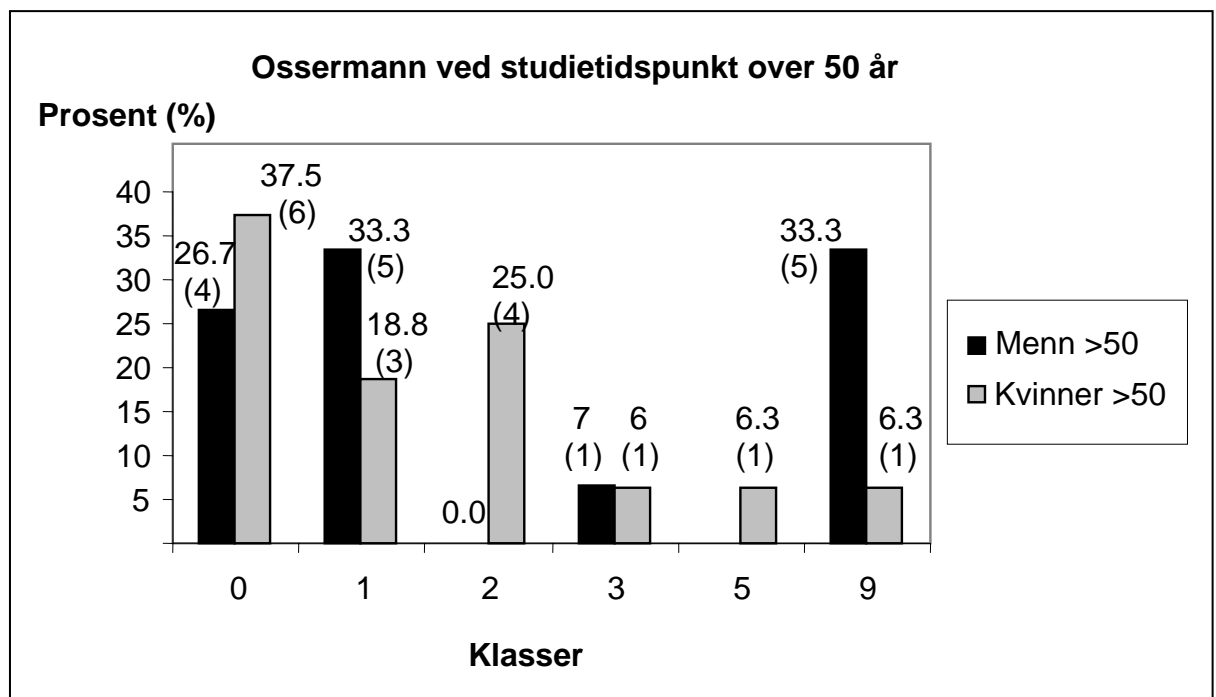
Klasse 0 er andel pasienter som er symptomfrie

Klasse 9 er andel pasienter vi mangler informasjon om

Figur 3a



Figur 3b



4.4 Antistoffer

De aller fleste pasienter hadde AchR antistoffer (Tabell 5). Vi har ikke tatt hensyn til når i sykdomsforløpet antistoff målingene har blitt gjort. Pasientene vi har inkludert har hatt positive eller negative antistoffer underveis i sykdomsforløpet, uavhengig om de fortsatt har det i dag.

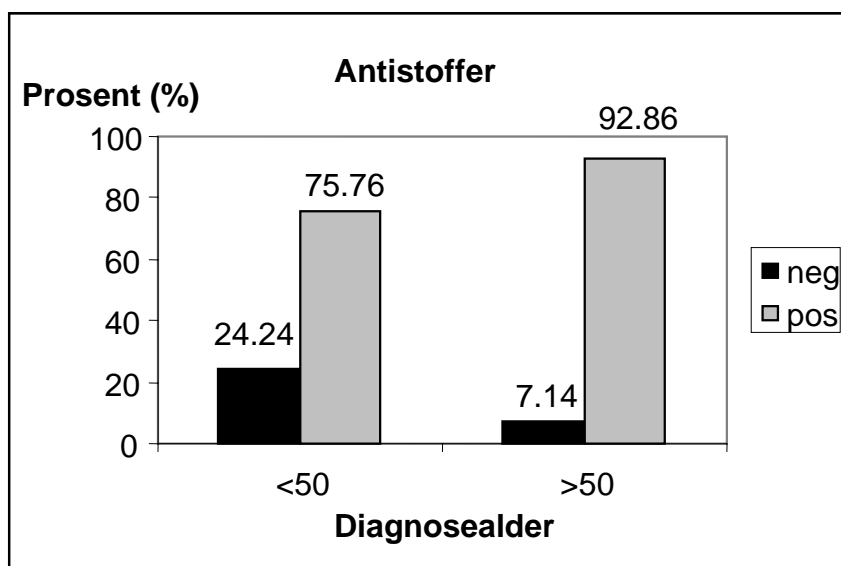
Det var ingen signifikant forskjell mellom antall pasienter med positive og negative antistoffer i grupper 1 og 2. Årsaken er mest sannsynlig at det er for få personer i negativ gruppe. (Figur 4).

Flere menn var seronegative i gruppe 1, mens fordelingen var jevnere hos kvinner (Tabell 6)

Tabell 5 Antistoff fordeling. Antall pasienter og prosentfordelingen er oppgitt.

	N (Antall)	% (Prosent)
<u>Negative</u>	13	<u>18,8</u>
<u>Positive</u>	56	<u>81,2</u>
<u>Total</u>	69	100
Missing system	11	
Total	80	

Figur 4: Antistoffer i forhold til diagnose alder



Tabell 6: Antistoffer i forhold til kjønn og alder

<u>Anti-stoffer</u>	<u>Negativ</u>		<u>Positiv</u>		<u>Total</u>	
	N (Antall)	% (Prosent)	N (Antall)	% (Prosent)	N (Antall)	% (Prosent)
	M / K	M / K	M / K	M / K	M / K	M / K
Menn / Kvinner						
Før 50 år	3 / 5	42.9 / 19.2	4 / 21	57.1 / 80.8	7 / 26	100 / 100
Etter 50 år	1 / 1	6.7 / 7.7	14 / 12	93.3 / 92.3	15 / 13	100 / 100
Total	4 / 6	18.2 / 15.4	18 / 33	81.8 / 84.6	22 / 39	100 / 100

4.5 Tymektomi

Omtrent 60 % av pasientene i vår studie er tymektomert, og det er ingen stor kjønnsforskjell (Tabell 7-8). 25,8 % av alle som fikk diagnosen etter 50 år var tymektomert (Tabell 9). 20% av kvinnene som fikk diagnosen før 50 år var ikke tymektomert (Tabell 10).

Gjennomsnittets onset alder for de som har blitt tymektomert i vårt materiale, er 33 år. Spredningen er fra 12 – 67 år (Tabell 11).

Tabell 7. Fordeling av pasienter med hensyn til tymektomi

	N (Antall)	% (Prosent)
<u>Nei</u>	32	42.1
<u>Ja</u>	44	57.9
Total	76	100
Missing system	4	
Total	80	

Tabell 8: Tymektomi i forhold til kjønn

	N (Antall)		% (Prosent)	
Tymektomi	Menn	/ Kvinner	Menn	/ Kvinner
Nei	12	/ 20	50.0	/ 38.5
Ja	12	/ 32	50.0	/ 61.5
Total	24	/ 52	100.0	/ 100.0
Missing system	2	/ 2		
Total	26	/ 54		

Tabell 9: Tymektomi i gruppe 1 og gruppe 2.

Diagnosealder	Tymektomi %
Før 50	84.2
Etter 50	25.8

Tabell 10. Tymektomi i forhold til alder, kjønn og diagnosetidspunkt.

	Diagnosealder	Tymektomi %
Menn / Kvinner	Før 50	100 / 80.6
Menn / Kvinner	Etter 50	20 / 31.3

Tabell 11. Gjennomsnittets onset alder for de som har blitt tymektomert.

	N (Antall)	Min	Max	Mean
Onset alder	37	12	67	32.8
Diagnosealder	39	13	86	36.6

4.6 Histologi

Av de tymektomerte med normal histologi var det 3 kvinner og 4 menn. Alle kvinnene var i gruppe 1, to hadde ikke antistoffer og en hadde positive antistoffer. Når det gjelder menn var to i gruppe 1 og en i gruppe 2. En av mennene hadde ukjent diagnosealder.

To av mennene hadde positive antistoffer og hos to var informasjonen utilgjengelig. (Tabell 12).

Tabell 12. Viser tymushistologi etter tymektomi (tymom, hyperplasi, normal).

	N (Antall)
Normal histologi	7
Hyperplasi	10
Tymom	10
Missing	17
Total tymektomi	44

4.7 Andre autoimmune sykdommer

Dobbelt så mange kvinner som menn hadde assosierte autoimmune lidelser (Tabell 13a). Tilstedeværelse av tyreoidelidelser er hyppigst i vårt materiale.

Tabell 13a: Andel pasienter med andre autoimmune sykdommer i tillegg til MG

Andre autoimmune sykdommer	<u>Menn</u>		<u>Kvinner</u>		<u>Total</u>	
	N (Antall)	% (Prosent)	N (Antall)	% (Prosent)	N (Antall)	% (Prosent)
Nei	19	79.2	28	59.6	47	66.2
Ja	5	20.8	19	40.4	24	33.8
Total	24	100.0	47	100.0	71	100.0

4.8 Medikamentell behandling

Det var ingen tydelig forskjell i bruk av medikamenter (Tabell 14)

Vi har ikke tatt hensyn til om de andre medikamentene er tatt i tillegg til Mestion, eller om det er brukt som startbehandling. Vi har bare undersøkt hvilke medikamenter pasientene har brukt i løpet av sykdomsforløpet. Vi delte pasientene inn i de som kun har brukt Mestion og de som har brukt andre medikamenter i tillegg. Ut fra journalmaterialet vårt har 3 av pasientene ikke brukt Mestion.

Tabell 14: Andel pasienter som kun har brukt Mestion, og de som har brukt andre medikamenter i tillegg.

	Menn		Kvinner	
	N (Antall)	%(Prosent)	N (Antall)	% (Prosent)
Kun Mestion	11	47.8	28	54.9
Andre med.	12	52.2	23	45.1
Total	23	100.0	51	100.0
Missing	3		3	
Total	26		54	

5. DISKUSJON

Hovedpunkter i vår diskusjon:

- prevalens som forventet
- alle hypoteser ble verifisert
- tymektomi hovedsakelig i gruppe 1
- flertallet av pasientene med MG hadde positive AchR antistoffer
- flere kvinner rammes av MG

Det er ikke tidligere gjort en retrospektiv prevalens studie om myastenia gravis ved Ullevål universitetssykehus. UUS er regionssykehus for Helse Øst med omtrent 1.4 millioner innbyggere. Sykehuset har lokalfunksjon for nesten 760 000 innbyggere. I vår studie har vi 80 pasienter, noe som gir en prevalens på 10.5/100000.

Dette er som forventet basert på litteraturen, hvor forventet prevalens i Helse Øst er 10 %. Vi antar at prevalensen vår kan være unøyaktig på grunn av en usikker populasjon og en del utilgjengelig materiale. Årsaker kan blant annet være feilkilder som at en del av pasientene henvises til Rikshospitalet i stedet for Ullevål universitetssykehus (UUS). Ullevål universitetssykehus kan også ha fått tilsendt pasienter for tymektomi som ikke tilhører sykehuset. Eldre pasienter tas ofte hånd om på mindre sykehus dersom de ikke trenger tymektomi. Ettersom vi har foretatt en retrospektiv studie, har vi ikke hatt mulighet til å kontrollere om vi har registrert alle pasientene med MG tilhørende UUS. Av dette er det rimelig å anta at vi kanskje har inkludert for få pasienter i vår studie, eller så kan det være mulig at det ikke er flere pasienter med MG i Helse Øst. Vi har ikke tatt pasienter som tilhører barneavdelingen, og kan derfor mangle noen pasienter. Dette kan også påvirke prevalenstallet.

Når vi startet studien ønsket vi å fokusere på tre hypoteser. Vår første hypotese, at MG hyppigst rammer kvinner i fertil alder, ble verifisert i vårt materiale. Vi merker oss at det er dobbelt så mange kvinner som menn, i vår studie, noe som bekrefter tidligere studier om at sykdommen hyppigere rammer yngre kvinner. Når vi ser på kvinnene isolert, er det dobbelt så mange som fikk diagnosen før 50 år, som etter.

Basert på litteraturen kan MG forekomme i alle aldre, men vanlig gjennomsnitts debutalder for kvinner er mellom tenårene og 30 år. Gjennomsnitts- debut alder for menn er mellom 50 -70 år (Keesey, 2004). Den yngste i vårt materiale var 13 år ved diagnose tidspunktet og den eldste var 87 år. Gjennomsnittlig debut alder for kvinner i vårt materiale er i 30 årene, mens det for menn er i 50 årene.

Vår andre hypotese, at eldre pasienter har en alvorligere debut, ble også verifisert i vårt materiale. Da vi mangler opplysninger for ca. 30 % av kvinnene, men har alle opplysningene om mennene har vi hovedsakelig tatt utgangspunkt i denne gruppen. Av de som fikk diagnosen før 50 år, var mennene fordelt i Ossermanns klasse I og II, det vil si de hadde en relativ mild sykdomstilstand. Av pasientene som fikk diagnosen etter 50 år, var det færre i klasse I og II enn i gruppe 1. Samtidig er det en god del pasienter i klasse III og en del i klasse IV. Dette kan tyde på at pasienter i gruppe 2 har en alvorligere sykdomstilstand.

Vår tredje hypotese var at eldre har bedre effekt av behandling. Hypotesen ble bekreftet i vår studie. I litteraturen ser vi delte rapporter. Noen hevder at eldre pasienter har dårligere effekt av behandling og derfor dårligere prognose, mens andre konkluderer med at eldre har et mildere sykdomsforløp. Den mer alvorlige prognosen til de med senere MG debut har sin årsak i immunologiske faktorer. Behandling av slike pasienter kan være utfordrende ettersom det er flere komplikasjoner. Dette kan sees i form av plasmaferese hos de eldre, bivirkninger av immunterapi er hyppigere i denne gruppen, og tymektomi effekten er dårligere (Ciafaloni og Sanders, 2002).

I vårt materiale ble flere pasienter som fikk diagnosen etter 50 år, symptomfrie med behandling. Av menn som fikk diagnosen før 50 år så har ingen blitt symptomfrie. I underkant av en tredjedel av de som fikk diagnosen etter 50 år ble symptomfrie. For kvinnene med diagnose etter 50 år, var det også flere som ble symptomfrie. Det er viktig å være klar over at vi mangler informasjon om en betydelig del av pasientene, og dette kan ha effekt på resultatene.

Flere studier viser at tymektomi i gruppen med tidlig debut av sykdommen gir signifikant og langvarig bedring, med mange pasienter i remisjon. I sen debutgruppen, derimot, har ikke tymektomi tilsvarende positiv effekt (Aarli et al., 2004).

Gjennomsnittsalderen for tymektomi i vårt materiale er 33 år. Den yngste pasienten er 12 og eldste 67 år. Nesten alle som fikk diagnosen før 50 år er tymektomert. Dette gjelder alle menn og 80 % av kvinnene. Det er altså 20 % (6 kvinner) som ikke er tymektomert. To av disse kan klassifiseres i Ossermann klasse I, to i klasse III og to har vi ikke opplysninger om alvorlighetsgraden. I vårt materiale er det 8 pasienter som ble tymektomert selv om de fikk diagnosen etter 50 år. Dette er høyere enn forventet. Vi undersøkte data for å se om dette var tymom relatert, og fant at 6 av disse pasientene hadde tymom.

Vi har i ettertid vurdert at grensen på 50 år for å skille yngre og eldre pasienter kan være for lav, men som tidligere nevnt ble det et naturlig valg basert på vår første hypotese om at fertile kvinner rammes hyppigst.

Vi undersøkte om det var en sammenheng mellom positive antistoffer og tymektomi. Det var totalt 44 pasienter som ble tymektomert. 30 av disse hadde positive antistoffer, 7 hadde ikke antistoffer og hos 7 stykker var informasjonen utilgjengelig.

Vi forventet at pasientene som ikke hadde antistoffer, men som var tymektomert, ville være yngre pasienter (i gruppe 1) med en alvorlig sykdomsklassifisering. Men da vi så nærmere på dette, var våre resultater vanskelige å tyde. Alle pasientene er i gruppe 1, men sykdomsforløpet går fra okulær til moderat. Dette kan være vår egen feil, ettersom det er vi selv som har klassifisert pasientene utfra symptomer beskrevet i journalene. Pasientene kan ha vært mer alvorlig syke enn det inntrykket vi fikk i journalene.

I vårt materiale hadde totalt 56 pasienter positive antistoffer, og av disse var det 23 stykker som ikke var tymektomert. Tyve av disse var i gruppe 2 (over 50 år). De resterende tre var kvinner under 50 år. Eldre pasienter skal i utgangspunktet ikke tymektomeres fordi thymus` rolle blir mindre på grunn av regresjon i eldre alder.

I klinisk praksis i Norge, er alder, kjønn og positive antistoffer avgjørende faktorer ved tymektomi (Nevrologisk avd., 2006). I klinikken blir alle unge med positive antistoffer tymektomert, med unntak av de med kun okulær myastenia gravis.

Alle med tymom hadde positive antistoffer i vårt materiale. Dette stemmer overens med litteraturen (Keesey, 2004).

Vi ble overrasket over at histologien mangler hos så mange som 17 av 44 tymeptomerte pasienter. Syv av de tymeptomerte hadde normal histologi, noe som er uforventet. Hos myastene pasienter forventes det hyperplasi eller tymom. Ut fra litteraturen har seronegative oftere normal eller atrofisk thymus (Keesey, 2004). Da vi så nærmere på våre syv pasienter, var det to som ikke hadde antistoffer, hos to var infmasjonen utilgjengelige og tre hadde positive antistoffer. De positive var i gruppe 1. Fem av de syv var unge pasienter (gruppe 1) og en hadde ukjent onset.

20 % av pasientene i vårt materiale var seronegative. Dette stemmer godt overens med tidligere studier og annen litteratur, hvor det er mellom 10-15 % som er seronegative. Imidlertid mangler vi opplysninger om antistoffer hos 11 av pasientene. Dette er merkelig ettersom dette er essensielt å vite med tanke på MG pasienter. Vi ble forundret over at journalene generelt er mangelfulle, noe som påvirker vår studie.

10-50 % av pasientene med seronegativ MG har, ifølge studier, positive MuSK antistoffer. I vårt materiale er det kun en som har positiv MuSK antistoffer. Det er viktig å bemerke at det kun er tre pasienter som faktisk er undersøkt med tanke på MuSK antistoffer. Det er anbefalt at alle seronegative pasienter bør undersøkes med tanke på MuSK antistoffer.

Vi ønsket å se på prognose og effekt av behandling, men vi fant det vanskelig å si noe entydig om alvorlighetsgraden ved studietidspunktet, fordi vi mangler informasjon om en stor gruppe pasienter. Dessuten kan vi ikke med sikkerhet si at pasientene i gruppe 1 og 2 er de samme. For en stor del av pasientene fant vi kun beskrevet alvorlighetsgrad ved ett tidspunkt. Men det er, som tidligere beskrevet, en antydning til at pasienter med senere debut (etter 50 år) har bedre prognose og effekt av behandlingen.

Videre så vi på hvem som hadde en mest alvorlig sykdomsgrad (Ossermann klasse 4 og 5). Vi fant totalt syv pasienter, seks kvinner og en mann. Mannen var i gruppe 2 og debuterte med klasse 4. Av kvinnene debuterte tre stykker med en alvorlig MG, klasse 4. To av kvinnene debuterte med en myasten krise og en av kvinnene utviklet en krise senere i sykdomsforløpet. Materialet vårt viste at kun to av pasientene tilhørte gruppe 1. En av kvinnene hadde ukjent alder. De resterende tre kvinnene var i gruppe 2.

Pasientene, i vårt materiale, som har andre autoimmune sykdommer i tillegg til myastenia gravis er hovedsakelig kvinner. Det er dessuten dobbelt så mange kvinner i vår studie, noe som tyder på at det er flere kvinner som rammes av autoimmune sykdommer.

Våre resultater stemmer overens med tidlige studier hvor man ser at 9–14 % av pasienter med MG har en annen autoimmunsykdom i tillegg (Treves, 2001). Dette gjelder spesielt kvinner, og de har typisk onset mellom 30-40 år og etter 80 års alder. Tilstandene som opptrer hyppigst er hypo- og hypertyreose.

Ut fra litteraturen ansees kvinner å ha en dobbelt så stor risiko for å få MG i forhold til menn. Dette kan virke rimelig sett ut fra vårt pasientmateriale, men vi må ta i betraktning eventuelle feilkilder med hensyn til eget utvalg.

Vi undersøkte om pasientene hadde nær familie rammet av MG, men fant kun dette hos en av pasientene. I litteraturen nevnes det at familiær MG ofte opptrer i tidlig alder og har en mild form. Muligens kan det påvises unormale nivåer av AchR antistoffer og svekket nevromuskulær transmisjon hos asymptotiske slektninger av MG pasienter. Tilstedeværelse av ulike vevstyper som disponerer for en rekke autoimmune sykdommer kan finnes hos slike pasienter (Gilhus og Aarli, 2003). Overhyppighet av vevstypene B8 og DR3 er funnet å være tilknyttet tidlig onset, generalisert MG og seropositive kvinner med thymus hyperplasi. Vevstypene HLA-A3, B7 og DR2 er assosiert med eldre seronegative pasienter, mens HLA-DR1 er forbundet med okulær MG (Treves, 2001). Dette bidrar til troen om en genetisk disposisjon for MG utvikling. I vår studie fant vi kun ett tilfelle av arvelig MG.

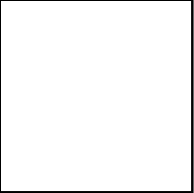
6. KONKLUSJON

Vi har utført en liten journalstudie med et begrenset antall pasienter, samtidig som dataene våre bærer preg av mangelfulle journaler. Dette må tas i betraktning når resultatene vurderes. Hovedmålet med oppgaven vår var å undersøke prevalensen av MG ved Ullevål Universitetssykehus, da dette tidligere ikke er gjort. Prevalensen vi fant, 10.5/100000, var som forventet. Våre tre hypoteser ble også verifisert.

Studien vår bekrefter tidligere studier både om at kvinner hyppigere rammes av MG og at flertallet av pasienter med MG har positive antistoffer. I vårt materiale hadde 81 % positive antistoffer. Vi får også verifisert at flertallet av pasienter med tidlig onset blir tymeptomert.

REFERANSER

1. American Autoimmune Related Diseases Association, Major autoimmune diseases (2006),
<http://www.aarda.org/women.html> (23.juni 2006)
2. Ciafaloni E. MD og Sanders D.B. MD: Advances in Myasthenia Gravis, I Current Neurology and Neuroscience Reports 2002, 2:89-95.
3. Daube J.R.: Clinical Neurophysiology, 1996, F.A. Davis Company, s 244-247.
4. Fuller G. og Manford M.: Neurology, An illustrated colour text, 2006, 2 utg. ELSEVIER Churchill Livingstone, s 110-111.
5. Gilhus N.E. og Aarli J.A.: Myasthenia gravis og andre nevromuskulære transmisjonssykdommer. I Nevrologi og nevrokirurgi, Red. Gjerstad L, Skjeldal O.H. og Helseth E., 2003, 3 utg. Vett og Viten AS, s 231-236.
6. Jaretzki A. III MD, Barohn R.J. MD, Ernstoff R.M. MD, Kaminski H.J. MD, Keesey J.C. MD, Penn A.S MD og Sanders D.B. MD.: Myasthenia gravis, Recommendations for clinical research standards. I Neurology 2000, 55: 16-23.
7. Keesey J. C.: Clinical evaluation and management of Myasthenia gravis, I Muscle Nerve 2004, 29:484-505.
8. McConville J. og Vincent A.: Diseases of the neuromuscular junction, I Current Opinion in Pharmacology 2002, 2:296-301.
9. Myasthenia Gravis notes on causes, diagnosis and treatment (2001),
<http://www.neurlogydocs.com/MG%20notes.htm> (08.08.01)
10. NINDS Myasthenia Gravis Information Page, Condensed from [Myasthenia Gravis Fact Sheet](#), (2006)
http://www.ninds.nih.gov/disorders/myasthenia_gravis/myasthenia_gravis.htm (23 .juni 2006)
11. Palace J., Vincent A. og Beeson D.: Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas, I Current Opinion in Neurology 2001, 14:583-589.
12. Pascuzzi R. M. MD: Pearls and Pitfalls in the Diagnosis and Management of Neuromuscular Junction Disorders, I Seminars in Neurology, Volume 21, Number 4, 2001, s. 425-434
13. Romi F., Gilhus N.E. og Aarli J.A.: Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis, I European Journal of Neurology 2005, 12: 413-418.
14. Romi F., Gilhus N.E. og Aarli J.A.: Tymektomi og muskelantistoffer ved myasthenia gravis, I Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 629-631.

- 
15. Spring P.J og Spies J.M: Myasthenia Gravis, Options and Timing of Immunomodulatory Treatment, I Biodrugs 2001, 15 (3): 173-183.
 16. Treves T.A.: Myastheina gravis. I Investigating neurological disease, Red. Hofman A. og Mayeux R., 2001. Cambridge University Press, s 205-217.